Lane Medical Libra

Ueber

Agglutinine normaler Thiersera.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN VETERINÄRMEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BERN

VORGELEGT VON

GEORG MÜLLER
KGL. KREISTHIERARZT IN HÖCHST A. M.

Darmstadt 1901.
Buchdruckerei von Valentin Sachs.

Ueber

Agglutinine normaler Thiersera.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN VETERINÄRMEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BERN

VORGELEGT VON

GEORG MÜLLER
KGL. KREISTHIERARZT IN HÖCHST A. M.

Darmstadt 1901.
Buchdruckerei von Valentin Sachs.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0178

Meinem Vater

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Von der Fakultät auf die Empfehlung von Herrn Geh. Medicinalrath Prof. Dr. Ehrlich in Frankfurt a. M. und den Antrag von Prof. Dr. Guillebeau zum Drucke genehmigt.

Bern, den 20. November 1901.

Der Dekan:

A. Guillebeau.

Aus dem Königlich Preussischen Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.
(Direktor: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Ehrlich.)

Ueber Agglutinine normaler Thiersera.

Die neueren Forschungen auf dem Gebiete der Immunitätslehre haben zu Anschauungen geführt, welche für die Auffassung des ganzen Lebensprocesses von grösster Bedeutung sind. Seit Behrings Entdeckung der antitoxischen Funktionen des Blutserums, hat die Frage nach dem Wesen dieser Erscheinung andauernd das Interesse und die Arbeit fast aller Vertreter der modernen Richtung gefesselt. Insbesondere aber sind es die bahnbrechenden Arbeiten von Flügge und Buchner über die bactericiden Kräfte des normalen Blutes gewesen, welche die ursächliche Entstehung dafür abgegeben, dass allmälig eine ganze Reihe von Wirkungen des normalen Blutserums bekannt geworden sind, die wir heute als Antikörper im weitesten Sinne auffassen. Ehrlich hat in den letzten Jahren die Entstehung aller dieser Körper den allgemeinen naturwissenschaftlichen Anschauungen gemäss zu klären versucht und seine Darstellungeu darüber in einer geistreichen Theorie „der Ehrlich'schen Seitenkettenlehre" zusammengefasst. Da diese Theorie, ihrer Bedeutung entsprechend, schon längere Zeit Gegenstand lebhafter Controverse ist, so erscheint eine kurze zusammenfassende Darstellung derselben umsomehr angezeigt, als die stückweise Veröffentlichung in verschiedenen Zeitschriften einerseits, und die dem Leser häufig zu viel Arbeit überlassende Beweisführung Ehrlichs andererseits, das Verständniss erschwerten.

Nach dieser Theorie bilden die Zellen des Organismus Stoffe „Receptoren", welche für gewöhnlich physiologischen

Funktionen dienen und wahrscheinlich von bestimmten Nährstoffen in Beschlag genommen, aber immer wieder von der Zelle regenerirt und wenn überschüssig an das Blut abgegeben werden. Das Blutserum ist demnach schon normaliter mit einer ausserordentlich grossen Anzahl abgestossener Receptoren erfüllt, welche wir als Antikörper im weitesten Sinne bezeichnen. Die auf natürlichem Wege im normalen Blutserum entstandenen Antikörper sind demnach nur als eine Ueberproduktion normaler Elemente aufzufassen, deren physiologische Bedeutung grösstentheils noch unbekannt ist, die aber, wie bereits erwähnt, wahrscheinlich für den Stoffwechsel des Organismus eine wesentliche Bedeutung haben.

Um nun die Entstehung der auf künstlichem Wege (Immunisirung) erzeugten Antikörper verständlich zu machen, genügt schon die Annahme, dass die Gifte, welche nach ihrer Entstehungsweise und nach ihren chemischen Eigenschaften den Eiweissstoffen und deren Derivaten sehr nahe stehen, Gruppen besitzen, die denen der richtigen Nährstoffe entsprechen, sodass auch sie befähigt sind, sich mit den Receptoren bestimmter Zellen zu verbinden. Der Name Receptor besagt also, dass eine bestimmte Molekülgruppe des lebenden Protoplasmas für ein gewisses Gift Empfänglichkeit (Receptibilität) besitzt. Mit Hülfe einer specifisch bindenden Gruppe des Toxinmoleküls, für welche Ehrlich die Bezeichnung haptophore Gruppe eingeführt hat, wird dasselbe an den entsprechenden Receptor der Zelle fest verankert und dadurch das lebende Protoplasma, solange die Bindung währt, unter den dauernden Einfluss des Giftes gebracht. Wird nun wiederholt Gift in angemessenen Zeiträumen und in immer grösseren Mengen dem Organismus einverleibt, so wird sich der Vorgang der Regeneration und Abstossung der betreffenden Receptoren ausserordentlich steigern, indem die neugebildeten Receptoren durch das zugeführte Gift immer wieder von neuem besetzt und dadurch die secundäre Regeneration derselben angeregt wird. Bei diesen Vorgängen tritt nun, entsprechend dem von Weigert präcisierten Grundgesetz, in der Regel nicht ein genauer Ausgleich zwischen Consumption und Produktion ein, sondern eine Ueberproduktion. Die im Uebermaasse producirten Receptoren stellen aber für die Zelle einen

unnützen Ballast dar, sie werden daher abgestossen und gelangen damit in die Blutbahn. Diese abgestossenen, frei im Blute circulirenden Receptoren der Zellen mit specifischer Verwandtschaft zu dem betreffenden Gift, sind weiter nichts, als die künstlich erzeugten Antitoxine. Entsprechend ihrer Entstehung besitzen sie diejenige Gruppe, welche sich mit der haptophoren Gruppe der Toxine paart, sie sind daher befähigt, schon innerhalb der Blutbahn das Gift abzufangen und von den receptorenführenden und deshalb giftgefährdeten Zellen abzulenken. Diese Theorie der Antitoxinbildung ist im Stande die ausserordentliche Mannigfaltigkeit der Antitoxine und ihren specifischen Charakter auf der Basis normaler physiologischer Prozesse zu erklären, ohne dass man dem Organismus dabei eine räthselhafte Thätigkeit zuzuschreiben braucht.

Demnach ist die Immunität nur als die quantitative Steigerung eines normalen Vorgangs aufzufassen. Und aus dieser Anschauung folgt wieder für die im normalen Serum vorkommenden Antikörper eine wichtige Consequenz, indem nämlich die Verschiedenheit der künstlich erzeugbaren Antikörper ihr Analogon und ihre Erklärung in der Verschiedenheit der etwa normaler Weise vorhandenen Antikörper findet.

Aus den bisherigen Erörterungen geht aber auch hervor, dass es zwei Arten von natürlicher Immunität giebt; die eine beruht auf dem Mangel, die andere auf der Abwesenheit abgestossener Receptoren (Antitoxine) im Blute Die erworbene bezw. künstliche Immunität dagegen besteht immer in einer übermässigen Produktion specifischer Receptoren. Die Organe von Natur immuner Thiere dürfen demnach keinen Einfluss auf das Toxin ausüben, während bei Thieren, welche für das Gift empfänglich sind, eben die Organe, welche durch dasselbe geschädigt werden, im Stande sein müssen, dasselbe zu binden und dadurch zu neutralisieren. Die Beziehungen der Antitoxine zu den Toxinen sind also rein chemischer Natur, sie vereinigen sich zu einer neuen für den Thierkörper indifferenten Verbindung. Neben diesen einfachen, oder Receptoren erster Ordnung, denen lediglich die Aufnahme relativ einfacher Substanzen (Toxinen und Fermenten) zufällt, und unter welche die Antitoxine zu zählen sind, giebt es aber auch noch compliciertere Arten von

Antikörpern, nämlich Receptoren zweiter Ordnung, welche unter physiologischen Verhältnissen vermutlich dann in Aktion treten, wenn es sich um hochmolekulare Eiweissstoffe, wie sie der Inhalt von lebenden Zellen darstellt, handelt. Letztere haben nicht allein die Eigenschaft einen Körper zu verankern, sondern auch noch die Fähigkeit an demselben eine Veränderung hervorzubringen, die etwa einer Fermentwirkung gleichgestellt werden kann. Zu diesem Falle wird der mittelst der haptophoren Gruppe an die Zelle verankerte Körper in räumliche Beziehung zu einer zweiten gleichfalls mit dem Receptor in Verbindung stehenden fermentativen Gruppe gebracht und dadurch die chemische Einwirkung ermöglicht. Die Schemata auf Seite 42 werden dazu beitragen, Ehrlich's Anschauungen zu verdeutlichen.

Obwohl ich nun speciell meine Versuche über die Agglutinine, die nach Ehrlich den Receptoren zweiter Ordnung zuzuzählen sind, angestellt habe, will ich doch der Uebersichtlichkeit halber nicht unerwähnt lassen, dass die Hauptaufgabe im Zellleben Receptoren dritter Ordnung zufällt. Letztere besitzen zwei haptophore Gruppen, von denen die eine die Aufnahme der Nährstoffe besorgt, während die andere gewisse im Blutplasma kreisende Stoffe von fermentativer Wirkung an sich reisst. Erst durch Vereinigung mit diesen Stoffen, welche Ehrlich als Complemente bezeichnet, erhält der Receptor dritter Ordnung die Fähigkeit zur fermentativen Verarbeitung.

Da man immunisatorisch eine grosse Reihe dieser Antikörper künstlich enorm steigern kann, so ist es als Consequenz der Ehrlich'schen Lehre wahrscheinlich, dass ein grosser Theil derselben schon im normalen Blute präexistirt, dass dies für die Antitoxine zutrifft, habe ich schon an früherer Stelle erwähnt. Aber auch für eine weitere Klasse der Antikörper, die Agglutinine, hat die Erfahrung der neueren Zeit gezeigt, dass sie überraschend reichlich im normalen Blutserum enthalten sind.

Seit der weittragenden Entdeckung Grubers wurden über die merkwürdige Erscheinung der Agglutination zahlreiche Untersuchungen angestellt. Wir wissen heute, dass das Phänomen nicht nur bei Bakterien, sondern auch bei anderen zelligen Elementen beobachtet werden kann. Mischten Gruber und Durham der Aufschwemmung einer Agarcultur von Choleravibrionen

Cholera-Immunserum bei, so sahen sie die Bakterien zu grossen Ballen verkleben und ihre Eigenbewegung zum Stillstand kommen. Sie glaubten daher annehmen zu dürfen, dass die Bakterien unter der Einwirkung der in den Immunseris enthaltenen Antikörpern klebrig gemacht würden und nannten in Folge dessen diese specifischen Substanzen der Immunsera Verkleben, „Agglutinine".

Bordet fand, dass, wenn man ein Thier durch subcutane Einspritzung normalen Blutes einer anderen Species gleichsam gegen dieses Blut immunisirt (Blutkörperchen-Immunisirung), das Serum des immunisirten Thieres schliesslich die rothen Blutkörperchen des anderen agglutinirt bezw. auflöst.

Landsteiner fand specifische Immunitätsreaktionen für Spermatozoen, v. Dungern für Flimmerepithelien, Metschnikoff für Leukocyten.

Bordet hat auch wiederum das Verdienst nachgewiesen zu haben, dass specifische Agglutinine nicht nur bei immunisirten Thieren auftreten, sondern dass auch schon im Blutserum normaler Menschen und Thiere Stoffe vorkommen, welche bestimmte Bakterien und rothe Blutkörperchen zur Agglutination (Verklumpung) bringen. Seine ersten diesbezüglichen Versuche stellte er mit normalem Pferdeserum an, welches Cholera- und Typhusbacillen agglutinirte.

Den Nachweis der Vielheit der normalen Agglutinine haben Bordet und Malkow erbracht, indem sie das Ehrlich'sche Princip der specifischen Verankerung auf diese Fragen übertrugen. Malkow nahm Ziegenserum, welches die Erythrocyten von Taube, Mensch, Kaninchen agglutinirt, schüttelte es mit einem dieser Blutarten, z. B. Taubenblut, centrifugirte das Gemisch und konnte dann in der abcentrifugirten Flüssigkeit die beiden anderen Agglutinine noch in der früher vorhandenen Menge nachweisen, während das Taubenagglutinin fehlte. Derselbe Nachweis gelang Bordet mit Cholera- und Typhusbacillen: er zeigte, dass Pferdeserum nach Abcentrifugiren der agglutinirten Bakterienspecies sein Agglutinin nur für diese Species, nicht aber für die anderen verloren hatte.

Unter solchen Umständen erscheint es etwas überraschend, dass gerade über die im normalen Blutserum unserer wichtigsten

Hausthiere vorkommenden Agglutinine von thierärztlicher Seite noch keinerlei diesbezügliche Versuche vorliegen. Auf diese Thatsache von meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Dr. M. Neisser aufmerksam gemacht, habe ich mir die Aufgabe gestellt, normale Thiersera auf ihren Gehalt an Agglutinin, unter besonderer Berücksichtigung der Altersunterschiede, zu prüfen.

Wie ich aus der spärlich vorhandenen Litteratur ersah, waren überhaupt nach dieser Richtung hin noch verhältnissmässig wenig Versuche angestellt, und ich war daher Herrn Professor M. Neisser für seinen Hinweis auf diese Untersuchungen um so dankbarer, als mir solcher Weise von vornherein interessante Untersuchungsresultate gesichert erschienen. Es ist mir daher ein Bedürfniss, dem Direktor des Königlich Preussischen Instituts für experimentelle Therapie, Herrn Geheimrath Professor Ehrlich, für die Ueberlassung des Materiales und seine freundliche litterarische Unterstützung meinen ergebensten Dank auszusprechen. Zu ganz besonderem Danke bin ich aber dem Leiter der bakteriologischen Abtheilung, Herrn Professor M. Neisser, verpflichtet, unter dessen Leitung ich die vorstehenden Untersuchungen ausgeführt habe.

Technik der Versuche.

Bei der ganzen Agglutinationsfrage kommt es in erster Linie auf die quantitave Bestimmung des Agglutinins an, ist solches in grosser Menge vorhanden, so lässt sich der Vorgang der Agglutination schon mit blosem Auge verfolgen. Wir müssen demnach zwischen einer makro- und mikroskopischen (starken und schwachen) Untersuchung unterscheiden; die erstere ist aber nicht genügend scharf, weil manche Bakterien makroskopisch schlecht agglutinirt werden, die Untersuchung mit der Oelimmersion dagegen wieder bei zahlreichen Untersuchungen zu umständlich und zeitraubend. Am besten hat sich in der bakteriologischen Abtheilung des Instituts die Betrachtung der Agglutinationsvorgänge mit schwacher Vergrösserung bewährt, vorausgesetzt, dass bei den Versuchen immer die gleichen Ver-

hältnisse obwalten. Bei diesem Untersuchungsmodus sieht man in den schwachen Verdünnungen grosse unregelmässige Haufen, welche in den stärkeren Verdünnungen immer spärlicher und kleiner werden, bis schliesslich in den noch stärkeren Verdünnungen gar keine Häufchenbildungen mehr wahrzunehmen sind. Ein Vergleich mit der entsprechenden Controlle schützt vor Irrthümern. In meinen Originalprotokollen verwandte ich folgende Bezeichnungen: +++ = mikroskopisch sichtbar, ++ bei schwacher Vergrösserung starke und + bei schwacher Vergrösserung noch deutliche Häufchenbildung wahrnehmbar, +? wenn keine deutliche Agglutinationen mehr zu beobachten, sondern nur noch einzelne verdächtige Häufchen (Serumverunreinigungen etc.) sichtbar waren.

Als Grenzwerthe der Agglutination habe ich immer diejenige Verdünnung angenommen, in welcher ich noch deutliche Verklumpungen nachweisen konnte. Der Uebersichtlichkeit halber habe ich nur diese Grenzwerthe in den aufgeführten Tabellen angegeben, weil die Darstellung meiner Originaltabellen zu viel Raum beansprucht haben würde. Da es bei den Versuchen, wie bereits erwähnt, hauptsächlich auf die quantitative Bestimmung des Agglutinins ankommt, so müssen die entsprechenden Versuchsreihen stets unter den gleichen Vorbedingungen ausgeführt werden, insbesondere müssen die einzelnen Serumverdünnungen möglichst immer die gleiche Anzahl Bakterien enthalten. Letzteres wurde dadurch erreicht, dass ich jeder Probe einer Versuchsreihe immer 1 cbcm der betreffenden gut durchgeschüttelten Bakteriencultur zusetzte. Schliesslich musste auch das Gesammtvolumen der einzelnen Proben einer Versuchsreihe immer das gleiche sein, dasselbe betrug bei jeder Agglutinationsprobe 2 cbcm.

Das zu den Agglutinationsversuchen benutzte Serum wurde mittelst der Hohlnadel aus der Jugularvene, oder bei kleineren Thieren durch Verblutung gewonnen. Die Blutentnahme geschah unter möglicht aseptischen Cautelen. Das Blut wurde in sterilen Cylindern aufgefangen und im Eisschrank gerinnen lassen. Nachdem sich das Serum klar abgeschieden hatte, wurde dasselbe abgegossen und im Falle noch etwas Blut beigemischt war, centrifugirt. Da normale Sera aber auch bactericide Wirkungen besitzen

können und bestimmte Bakterien aufzulösen vermögen, wurden die Sera $^1/_2$ Stunde lang auf 56° erwärmt, d. h. inactivirt. Durch Erwärmung auf diese Temperatur verliert das Serum seine bakteriolytische Wirkung gänzlich, während die agglutinirende Wirkung unverändert fortbesteht.

Um die Grenzwerthe der Agglutination festzustellen, wurden für gewöhnlich folgende Verdünnungen angewandt: $^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_8$, $^1/_{16}$, $^1/_{32}$, $^1/_{64}$, $^1/_{128}$, eventuell wurde die Verdünnung noch weiter getrieben. Um letztere mit möglichst wenig Zeitverlust und geringen Serummengen vorzunehmen, wurde folgendermaasen verfahren:

Zu jedem Versuch waren 8 ca. 10 cbcm fassender steriler Eprouvetten nothwendig. Zunächst wurde in die Röhrchen 2—7 je 1 cbcm 0,85%iger Kochsalzlösung gebracht, sodann in Röhrchen 1 und 2 1 cbcm Serum zugegeben. Röhrchen 2 wurde dann gut durchgeschüttelt, und von dieser Verdünnung 1 cbcm in Röhrchen 3 abpipettirt, dann wieder gemischt abpipettirt u. s. w. bis zu Röhrchen 7. Zu jedem cbcm dieser Serumverdünnung wurde dann immer die gleiche Menge der betreffenden Bakteriensuspension zugegeben, sodass sich in jedem Röhrchen die etwa gleiche Anzahl von Bakterien befand. Zu den Versuchen wurden immer 20 Stunden alte Agarculturen der betr. Bakterienarten verwandt. Die Aufschwemmung der Culturen geschah mittelst 10 cbcm steriler Bouillon. Jede Aufschwemmung wurde dann in einem sterilen Gläschen mit sterilen Glasperlen zwecks gleichmässiger Vertheilung der Bakterien tüchtig geschüttelt.

Um den Vorgang der Agglutination bequem beobachten zu können, wurde der Inhalt eines jeden Röhrchen in kleine Petrischalen ausgegossen und 2 Stunden bei 37° im Thermostaten belassen. Nach Ablauf dieser Zeit konnte man häufig makroskopisch die Agglutination wahrnehmen; war dieselbe mit unbewaffnetem Auge nicht mehr festzustellen, so wurden die Agglutinationsproben bei schwacher Vergrösserung untersucht. Als Grenzwerth habe ich immer, wie bereits erwähnt, die Verdünnungen genommen, bei welcher ich noch bestimmte deutliche Agglutination wahrnehmen konnte. Zu jeder Versuchsreihe wurde ein Controllversuch angesetzt, d. h. es wurde zu 1 cbcm 0,85%iger Kochsalzlösung 1 cbcm Bakterienaufschwemmung hin-

zugegeben. War die Controlle agglutinirt, so wurde die betreffende Versuchsreihe ausgeschaltet. In zweifelhaften Fällen wurde von der betreffenden Probe ein hängender Tropfen angefertigt und mittelst Oelimmersion untersucht.

Insgesammt gelangten, wie die späteren Tabellen ergeben, je 5 Sera vom Pferd, Rind, Schaf, Ziege und Schwein zur Untersuchung und wurde deren Agglutinationswirkung auf 7 Bakterienspecies festgestellt. Mithin zerfallen die Versuche in 175 Versuchsreihen, von denen jede einzelne wieder mit der entsprechenden Controlle in 8 Unterabtheilungen zerfällt. Demnach habe ich im Ganzen 1400 Einzelversuche ausgeführt und deren Ergebnisse in nachstehenden Tabellen zusammengefasst:

Tabelle I.

Grenzwerthe der Agglutination

für

Pferdeserum.

Bakterienart.	Pferd I	Pferd II	Pferd III	Pferd IV	Pferd V
Vibrio Metschnikoff	0	0	0	0	0
Vibrio Nordhafen	1:8	1:8	1:64	1:64	1:64
Bakterium Coli	1:64	1:128	1:128	1:128	1:128
Bakterium Proteus	1:128	1:128	1:128	1:64	1:32
Bacillus der Schweinepest	1:8	1:8	1:16	1:32	1:4
Bacillus typhi	1:16	1:16	1:8	1:8	1:32
Bacillus typhi murium	1:16	1:8	1:4	1:4	1:8

Tabelle II.

Grenzwerthe der Agglutination

für

Rinderserum.

Bakterienart.	Rind I	Rind II	Rind III	Rind IV	Rind V
Vibrio Metschnikoff	0 +	0 +	0	0	0
Vibrio Nordhafen	1 : 32 +	1 : 4 +	1 : 8	1 : 16	1 : 32
Bakterium Coli	1 : 0 +	1 : 0 +	1 : 64	1 : 128	1 : 128
Bakterium Proteus	1 : 32 +	1 : 128 +	1 : 128	1 : 16	1 : 8
Bacillus der Schweinepest	1 : 0 +	1 : 2 +	1 : 4	1 : 16	1 : 16
Bacillus typhi	0 +	0 +	1 : 32	1 : 8	1 : 8
Bacillus typhi murium	0 +	1 : 8 +	1 : 16	1 : 8	1 : 16

Bei den mit + bezeichneten Thieren handelt es sich um 2—4 Wochen alte Kälber.

Tabelle III.

Grenzwerthe der Agglutination

für

Schafserum.

Bakterienart.	Schaf I	Schaf II	Schaf III	Schaf IV	Schaf V
Vibrio Metschnikoff	0	0	0	0	0
Vibrio Nordhafen	1:2	0	1:2	1:16	1:32
Bakterium Coli	0	1:4	1:16	1:16	1:2
Bakterium Proteus	1:128	1:32	1:32	1:64	1:32
Bacillus der Schweinepest	1:2	1:16	1:32	1:32	1:2
Bacillus typhi	0	1:16	1:32	1:16	1:16
Bacillus typhi murium	1:16	1:8	1:128	1:16	1:8

Tabelle IV.

Grenzwerthe der Agglutination

für

Ziegenserum.

Bakterienart.	Ziege I	Ziege II	Ziege III	Ziege IV	Ziege V
Vibrio Metschnikoff	0	0	0	0	0
Vibrio Nordhafen	1:32	1:8	1:16	1:64	1:32
Bakterium Coli	1:32	1:16	1:32	1:32	1:32
Bakterium Proteus	1:32	1:32	1:16	1:32	1:64
Bacillus der Schweinepest	1:8	1:8	1:4	1:8	1:16
Bacillus typhi	1:4	1:8	1:16	1:32	1:8
Bacillus typhi murium	1:4	1:8	1:8	1:16	1:8

Tabelle V.

Grenzwerthe der Agglutination

für

Schweineserum.

Bakterienart.	Schwein I	Schwein II	Schwein III	Schwein IV	Schwein V
Vibrio Metschnikoff	0	0	0	0	0
Vibrio Nordhafen	1:32	1:128	1:64	1:16	1:64
Bakterium Coli	1:4	1:8	1:64	1:64	1:32
Bakterium Proteus	1:128	1:64	1:128	1:128	1:128
Bacillus der Schweinepest	1:16	1:32	1:32	1:16	1:8
Bacillus typhi	1:4	1:16	1:16	1:8	1:32
Bacillus typhi murium	1:16	1:16	1:32	1:64	1:32

Tabelle VI.

Grenzwerthe der Agglutination

für

Vibrio Metschnikoff.

Serumart.	Thier I	Thier II	Thier III	Thier IV	Thier V
Pferdeserum	0	0	0	0	0
Rinderserum	0	0	0	0	0
Schafserum	0	0	0	0	0
Ziegenserum	0	0	0	0	0
Schweineserum	0	0	0	0	0

Tabelle VII.

Grenzwerthe der Agglutination

für

Vibrio Nordhafen.

Serumart.	Thier I	Thier II	Thier III	Thier IV	Thier V
Pferdeserum	1:8	1:8	1:64	1:64	1:64
Rinderserum	1:32	1:4	1:8	1:16	1:32
Schafserum	1:2	0	1:2	1:16	1:32
Ziegenserum	1:32	1:8	1:16	1:64	1:32
Schweineserum	1:32	1:128	1:64	1:16	1:64

Tabelle VIII.

Grenzwerthe der Agglutination

für

Bakterium Coli.

Serumart.	Thier I	Thier II	Thier III	Thier IV	Thier V
Pferdeserum	1 : 64	1 : 128	1 : 128	1 : 128	1 : 128
Rinderserum	1 : 64	1 : 128	1 : 64	1 : 128	1 : 128
Schafserum	0	1 : 4	1 : 16	1 : 16	1 : 2
Ziegenserum	1 : 32	1 : 16	1 : 32	1 : 32	1 : 32
Schweineserum	1 : 4	1 : 8	1 : 64	1 : 64	1 : 32

Tabelle IX.

Grenzwerthe der Agglutination

für

Bakterium Proteus.

Serumart.	Thier I	Thier II	Thier III	Thier IV	Thier V
Pferdeserum	1:128	1:128	1:128	1:64	1:32
Rinderserum	1:32	1:128	1:128	1:16	1:8
Schafserum	1:128	1:32	1:32	1:64	1:32
Ziegenserum	1:32	1:32	1:16	1:32	1:64
Schweineserum	1:128	1:64	1:128	1:128	1:128

Tabelle X.

Grenzwerthe der Agglutination

für

Bacillus der Schweinepest.

Serumart.	Thier I	Thier II	Thier III	Thier IV	Thier V
Pferdeserum	1 : 8	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 4
Rinderserum	1 : 16	1 : 16	1 : 4	1 : 2	0
Schafserum	1 : 2	1 : 16	1 : 32	1 : 32	1 : 2
Ziegenserum	1 : 8	1 : 8	1 : 4	1 : 8	1 : 16
Schweineserum	1 : 16	1 : 32	1 : 32	1 : 16	1 : 8

Tabelle XI.

Grenzwerthe der Agglutination

für

Bacillus typhi.

Serumart.	Thier I	Thier II	Thier III	Thier IV	Thier V
Pferdeserum	1:16	1:16	1:8	1:8	1:32
Rinderserum	0	0	1:32	1:8	1:8
Schafserum	0	1:16	1:32	1:16	1:16
Ziegenserum	1:4	1:8	1:16	1:32	1:8
Schweineserum	1:4	1:16	1:16	1:8	1:32

Tabelle XII.

Grenzwerthe der Agglutination

für

Bacillus typhi murium.

Serumart.	Thier I	Thier II	Thier III	Thier IV	Thier V
Pferdeserum	1:16	1:8	1:4	1:4	1:8
Rinderserum	0	1:16	1:16	1:8	1:8
Schafserum	1:16	1:8	1:128	1:16	1:8
Ziegenserum	1:4	1:8	1:8	1:16	1:8
Schweineserum	1:16	1:16	1:32	1:64	1:32

Tabelle XIII.

Grenzwerthe der Agglutination

des

Kälber- und Rinderserums

für

Bakterium Coli.

Serumart.	Thier I	Thier II	Thier III	Thier IV	Thier V	Thier VI	Thier VII	Thier VIII	Thier IX	Thier X
Kälberserum	0	0	1:4	1:4	1:2	0	0	1:2	0	0
Rinderserum	1:64	1:128	1:64	1:128	1:128	1:64	1:128	1:128	1:64	1:32

Tabelle I ergiebt zunächst die Prüfungsresultate der Agglutinationswirkungen von 5 Pferdesera auf 7 Bakterienspecies. Dieselben zeigen, dass das Agglutinationsvermögen des Pferdeserums auf die einzelnen Bakterienarten ein verschieden starkes ist, und dass die agglutinirende Wirkung auf ein und dieselbe Bakterienspecies bei den verschiedenen Pferden sich in weiten Grenzen bewegt. So wird Bakterium typhi murium nur in Verdünnungen wie 1:16, Bakterium Coli dagegen noch in Verdünnungen 1:128 deutlich agglutinirt; andererseits wird der Bacillus der Schweinepest von dem Serum des Pferdes 5 nur in einer Verdünnung von 1:4, von dem des Pferdes 4 aber noch in einer Verdünnung von 1:32 agglutinirt.[1])

Die gleichen Differenzen in der Intensität der Wirkung ergeben die Versuchsresultate der Tabellen 2—5, bei dem ich je 5 Sera vom Rind, Schaf, Ziege und Schwein in verschiedenen Verdünnungen auf dieselben 7 Bakterienspecies einwirken liess.

Bei meinen Versuchen mit Rinderserum, bei denen ich auch zweimal Serum von jungen 2 bis 4 Wochen alten Kälbern verwandte, habe ich die interessante Beobachtung gemacht, dass das Agglutinationsvermögen des Kälberserums auf einzelne Bakterienarten, wie Vibrio Nordhafen und Bakterium Proteus, sich in nichts von dem des ausgewachsenen Thieres unterscheidet. Andere Bakterienarten, wie Bakterium Coli, Bacillus der Schweinepest, Bacillus typhi, wurden dagegen von Kälberserum überhaupt nicht, oder nur ganz schwach agglutinirt, während dieselben von dem Serum eines ausgewachsenen Thieres stets noch in starken Verdünnungen agglutinirt wurden.

Diese Beobachtung habe ich dann noch weiter verfolgt und die agglutinirende Wirkung des Kälberserums auf Bakterium Coli, im Vergleich zum Rinderserum, in 16 weiteren Fällen geprüft und bestätigt gefunden. — Der Agglutiningehalt des normalen

[1]) Dr. Lubowski, früherer Assistent am Institut, hat das Agglutinationsvermögen von 17 normalen Kaninchensera auf Typhusbacillen untersucht und dabei gefunden, dass das Serum von 10 Kaninchen in einer Verdünnung von 1:20 nicht mehr agglutinirte, während das Serum von

1 Kaninchen im Verhältniss 1:20,
5 „ „ „ 1:40,
1 „ „ „ 1:160

noch deutliche Agglutinationswirkungen erkennen liess.

Blutserums ist demnach zum Theil abhängig vom Alter der Thiere, und diese von mir gefundene Thatsache weist wieder darauf hin, dass diese Stoffe keineswegs auf specifischem Wege entstanden sind.[1]) Auch die Erklärung, dass dieselben durch die fortwährende Aufnahme von verschiedenen Bakterien in den Organismus (namentlich von Darmbakterien) entstünden, ist nach Halban's Untersuchungen völlig von der Hand zu weisen; denn auch im Blute eines Neugeborenen, dessen Körper völlig bakterienfrei ist, finden sich schon Agglutinine. Entsprechend der Ehrlich'schen Theorie ist vielmehr anzunehmen, dass diese normal vorkommenden Antikörper, unter welche ja auch die Agglutinine zu zählen sind, sich infolge des Stoffwechsels bilden und nur durch eine zufällige Verwandtschaft des Receptors zu einer gewissen Bakterienart unserer Kenntniss zugänglich werden. Aus den Wirkungen, welche diese Stoffe auf jene zufällig verwandten Bakterienarten ausüben, ergiebt sich für uns die Möglichkeit dieselben zu erkennen und ihre Menge vergleichsweise zu bestimmen. Hiernach lassen sich auch die Alters- und individuellen Unterschiede, sowie das Vorkommen der verschiedenen Agglutinine bei den verschiedenen Thierspecies am ungezwungensten erklären.

Lebensweise und Nahrung scheinen demnach bei der Bildung der Agglutinine eine Rolle zu spielen.

Die weitere experimentelle Untersuchung wird aber sicherlich noch viele Agglutinine in den normalen Thiersera enthüllen und die in der Humanmedicin bei Typhus abdominalis gemachten Erfahrungen lassen hoffen, dass die Serodiagnostik mit Nutzen auch auf die bakteriologisch-klinische Diagnostik der Thierkrankheiten ausgedehnt werden kann.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen lassen sich in nachstehenden Schlussfolgerungen zusammenfassen:

1. Das Serum der untersuchten 5 Thierspecies enthält schon normaliter eine grosse Menge verschiedener Agglutinine.

[1]) Aehnliche Verhältnisse finden sich nach Professor M. Neisser beim Anti-Staphylolysin und Anti-Tetanolysin, die normaler Weise im Serum jedes älteren Pferdes vorkommen, im Serum junger Pferde gar nicht, oder nur in Spuren nachgewiesen werden können.

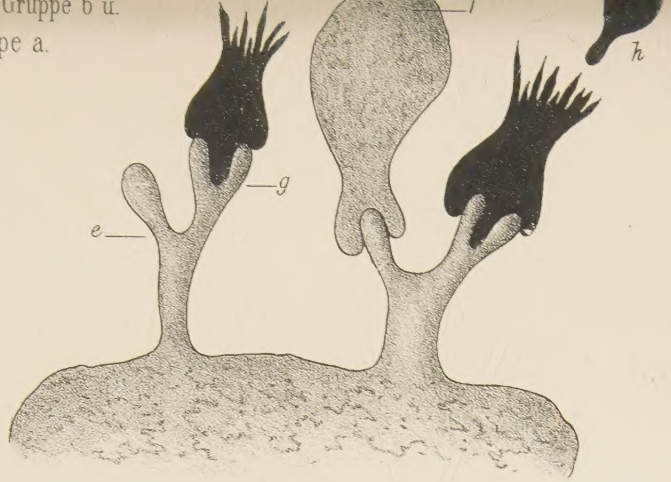
2. Der Gehalt an Agglutininen ist bei ein und derselben Thierspecies grossen individuellen Schwankungen unterworfen.
3. Das Agglutinationsvermögen gegen eine Bakterienart ist unabhängig von dem Agglutinationsvermögen gegenüber einer anderen Bakterienart.
4. Viele Agglutinine präexistiren schon im Serum jugendlicher Thiere in der gleichen Menge, wie im Serum ausgewachsener Thiere (angeborene Agglutinine).
5. Manche Agglutinine sind dagegen im Serum jugendlicher Thiere noch gar nicht, oder nur in quantitativ geringer Menge vorhanden, während sie sich im Serum ausgewachsener Thiere vorfinden (erworbene Agglutinine).

Litteratur.

1. Ehrlich, Klinisches Jahrbuch 1897.
2. Ehrlich, Schlussbetrachtungen 1901.
3. Ehrlich, Therapie der Gegenwart 1901.
4. Gruber, K. K. Gesellschaft der Aerzte in Wien, Sitzung vom 28. Februar 1906.
5. Bordet, Annales de l'Inst. Pasteur 1899.
6. Bordet, desgl. 1899, Band XII, Nr. 10.
7. Landsteiner, Centralblatt f. Bakteriologie Bd. I pag. 546.
8. v. Dungern, Münchener med. Wochenschrift 1899 Nr. 38.
9. Metschnikoff, Annales de l'Inst. Pasteur 1899 Oktober.
10. Spiegel, Therapie der Gegenwart Jahrg. 1899 November.
11. M. Neisser, Deutsche med. Wochenschrift 1900 Nr. 49.
12. Behring, Deutsche med. Wochenschrift 1900 Nr. 24.
13. Halban, Wiener klinische Wochenschrift 1900 Nr. 24.
14. Gruber und Durham, Münchener med. Wochenschrift 1896 Nr. 13.

I. Receptor erster Ordnung.

mit haptophorer Gruppe b u.
toxophorer Gruppe a.



mit haptophorer Gruppe e
und zymophorer Gruppe k
f aufgenommenes Nährmolekül

III. Receptor dritter Ordnung.

e haptophore Gruppe, g complementophile Gruppe
k Complement mit haptophorer (h) und zymotoxischer
Gruppe (z). Aufgenommenes Nährmolekül (f).